Beitrag
zur Kenntnis des Neurin-Tuberkulins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Schlaudraff.

Marburg 1911.

Beitrag
zur Kenntnis des Neurin-Tuberkulins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Schlaudraff.

Marburg 1911.

Von der medizinischen Fakultät als Dissertation angenommen am 4. August 1911. Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Herr Professor Bonhoff.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XII.
Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556035_0035

Die folgenden Untersuchungen sollen zur Kenntnis der aus Tuberkelbacillen gewonnenen Präparate beitragen. So viele „Tuberkuline“ es auch gibt, so scheint nach den neueren Anschauungen (Wolff-Eisner, Sahli u. a.) doch das ihnen allen Gemeinsame wesentlicher zu sein als das, was sie voneinander unterscheidet. So darf man wohl schlechthin von der „Tuberkulinwirkung“ sprechen. In neuerer Zeit haben Much und Deycke prinzipiell neue Wege eingeschlagen, indem sie mit Präparaten arbeiteten, in denen die Tuberkelbacillen völlig aufgelöst zur Verwendung kamen. In diese Gruppe gehören die Präparate, die durch Einwirkung von Lecithin, Cholin, Neurin und auch durch verdünnte Säuren aus Tuberkelbacillen gewonnen sind. Gerade das Neurintuberkulin, das bei der Lösung des Tuberkelbacillus durch Neurin gewonnene Produkt, hat zur Entdeckung neuer Tatsachen, aber auch zu lebhaften Kontroversen geführt. Wir werden uns mit ihm etwas näher beschäftigen.

Den Tuberkulinen, dem Kochschen sowohl wie anderen, war ein gewisser immunisatorischer Effekt nicht abzusprechen, doch war er gering. Die Ursache vermutete schon Koch in dem Umstand, daß nicht die gesamte Leibessubstanz der Bacillen in ihm enthalten ist, was nach der Herstellungsweise des Tuberkulins leicht begreiflich erscheint. Ueber Versuche, bessere Präparate zu bekommen, berichtet Koch in der Deutschen med. Wochenschr., 1897, No. 14. Das leitende Prinzip bei dieser Arbeit war, sämtliche Leibessubstanzen im Präparat zu vereinigen, und zwar möglichst in unveränderter Form. Deshalb vermied er möglichst die Einwirkung differenter Chemikalien bei der Herstellung derselben, um nicht eine zu starke Veränderung, „Denaturierung“, der organischen Stoffe stattfinden zu lassen. Bekanntlich ist trotzdem der immunisatorische und heilende Erfolg der verschiedenen Tuberkuline noch nicht so, daß man davon sprechen

könnte, das Ideal sei erreicht. Es ist nun das von Koch aufgestellte Prinzip, die Tuberkulosestoffe sämtlich möglichst unverändert zu einer Immunisierung zu benutzen, unzweifelhaft lediglich ein Dogma. Die Unrichtigkeit dieses Dogmas ergibt sich gerade aus den annähernd gleichsinnigen Erfolgen der verschiedensten Tuberkuline. Aber es fragt sich sogar sehr, ob es nicht umgekehrt zweckmäßiger wäre, aus den vielen im Tuberkelbacillus vorhandenen und von ihm abgesonderten Stoffen solche zu isolieren, denen ein immunisatorisches und heilendes Prinzip innewohnt. In den biologischen Wissenschaften, insbesondere in der Serologie und Pathologie, hat sich in den letzten Jahren ein prinzipieller Umschwung vollzogen. Während man bis dahin nur die Eiweißstoffe für biologisch wertvoll und spezifisch hielt, begann man in neuerer Zeit die Wichtigkeit der Fette und fettartigen Substanzen (Lipoide) mehr und mehr zu würdigen. Gerade beim Tuberkelbacillus hat man verhältnismäßig früh erkannt, daß nicht bloß die Eiweißstoffe von Bedeutung sind.

So verlohnte es sich denn auch zu prüfen, welche Wirkung den Stoffen aus Tuberkelbacillen nach partieller oder völliger Zerstörung ihres Eiweißgehaltes zukommt. Und in diesem Sinne sind die Untersuchungen Muchs und Deyckes über die immunisierende Wirkung des Neurintuberkulins wichtig, selbst wenn sie ohne therapeutischen Erfolg gewesen wären. Wir wollen in der vorliegenden Arbeit uns zunächst mit dem Vorgang der Auflösung der Tuberkelbacillen in Neurin beschäftigen und dann einige biologische Beobachtungen mit Neurintuberkulin mitteilen.

I. Physikalisch-Morphologisches bei der Auflösung von Tuberkelbacillen in Neurin.

An der Tatsache der Auflösbarkeit der Tuberkelbacillen im Neurin besteht heute wohl kein Zweifel mehr. Abgesehen von wenigen, insbesondere Löwenstein, haben alle, welche Muchs Angaben nachprüften, dieselben in den wesentlichsten Punkten bestätigen können. Auch die Untersuchungen von F. Jessen und Lydia Rabinowitsch tun dies, genau besehen, viel mehr, als die Autoren selbst es glauben. Wir werden darauf weiter unten noch zurückkommen. Nur die Stärke der Auflösung, verglichen mit anderen Lösungsmitteln, vor allem Alkalien, die Erklärung einer eventuell stärker lösenden Kraft, sowie der morphologische Vorgang bei der Auflösung sind heute noch Gegenstand der wissenschaftlichen Kontroverse.

Zu meinen morphologischen Untersuchungen wurden gut gewachsene Kulturen von Tuberkelbacillen benützt, die aus einem tuberkulösen menschlichen Kniegelenk auf Glyzerinkartoffeln gezüchtet und mehrere Male weiterkultiviert worden waren (Stamm Guth). Ein Tier hatten die Bacillen nicht passiert. Das benutzte Neurin war die von Merck-Darmstadt gelieferte 25-proz. Neurinlösung.

Nachdem im Vorversuch festgestellt worden war, daß das genannte Neurin auflösende Kraft besaß, wurde zum Zwecke der Beobachtung des zeitlichen Verlaufes der Auflösung folgender Versuch angestellt.

In 8 Reagenzröhrchen kommen je 1 ccm Neurin Merck (25-proz.) + 4 Tropfen einer dichten, im Achatmörser möglichst gleichmäßig mit physiologischer NaCl-Lösung verriebenen Bacillenemulsion. Die Röhrchen stehen etwa 1 Minute (während des Einfüllens) bei Zimmertemperatur, dann bei 42° im Wasserbad.

Aussehen der Röhrchen:

No. 1	nach	(im	ganzen)	4	Minuten	ziemlich klar
„ 2	„	„	„	8	„	fast klar
„ 3	„	„	„	12	„	klar
„ 4	„	„	„	30	„	„
„ 5	„	„	„	45	„	„
„ 6	„	„	„	60	„	„
„ 7	„	„	„	2	Stunden	„
„ 8	„	„	„	4	„	„

Mikroskopisch ist bei einer bald nach dem Einbringen der Bacillen in das Neurin entnommenen Probe im Dunkelfeld eine Quellung der Bacillenleiber zu bemerken, die bald, während des Betrachtens, in Auflösung übergeht. Der Auflösung widerstehen die hellen Körnchen im Inneren der Bacillen am längsten. Außer in den Bacillen sieht man aber noch andere, ähnliche helle, stark lichtbrechende Körnchen in der umgebenden Flüssigkeit. Eine mikroskopische Untersuchung des makroskopisch völlig klar aussehenden Neurins ergibt, daß sie sich schon in diesem finden. Es wird versucht, durch mehrmaliges scharfes Zentrifugieren des Neurins die Körnchen aus ihm zu entfernen, was aber nicht völlig gelingt. Dies lehrt, daß man bei dem Befund von freien Körnchen im Neurintuberkulin mit einem Urteil sehr vorsichtig sein muß. Wegen dieses Befundes von Körnchen im ungebrauchten Neurin war es eben unmöglich, Sicheres über das Schicksal der wirklich aus den Tuberkelbacillen frei gewordenen Granula auszusagen. Die färberische Identifizierung der Körnchen, sei es nun nach Ziehl oder nach Gram, ist aber deshalb nicht ausführbar, weil die Neurinlösung als solche nicht auf dem Objektträger haftet und auch durch Verdunsten sich nicht antrocknen läßt, ein Zentrifugieren und Auswaschen des Neurins aber darum nicht angängig ist, weil gerade im Neurin, in der über-

stehenden Flüssigkeit, eine große Anzahl der Körnchen enthalten ist, die bei dieser Methode verloren gehen würde.

Es geht aus unserem Versuch hervor, daß eine, wenn auch nicht vollständige, so doch sehr beträchtliche Auflösung der Tuberkelbacillen schon bei 42° innerhalb weniger Minuten vor sich geht. Bemerkenswert ist die stärkere Resistenz der Körnchen. Eine stärkere Widerstandsfähigkeit der Granula scheint übrigens, wie aus bisher nicht veröffentlichten Versuchen von Jacobsthal und Bürger hervorgeht, eine allgemeinere Eigenschaft dieser Gebilde zu sein. Insbesondere bei Diphtheriebacillen widerstehen die Babes-Ernstschen Körperchen dem Antiformin länger als der übrige Bacillenleib. Dieser Befund ist nicht unwichtig, wenn man sich auf den Standpunkt stellt, daß die Resistenz gegenüber Alkalien wohl mit einem größeren Fett- oder Lipoidgehalt zusammenhängt.

Wir haben auch Versuche über die Abhängigkeit der Auflösung der Tuberkelbacillen im Neurin von der Temperatur angestellt und als Temperaturstufen Zimmertemperatur, 37° und 56° gewählt. Das Optimum lag bei 56°. Hier erfolgte die Auflösung binnen weniger Minuten fast vollständig. Bei 37° geht die Auflösung viel langsamer voran und nimmt mit fallender Temperatur immer mehr ab. Doch war sogar bei Zimmertemperatur eine Einwirkung erkennbar, die sich bei einzelnen Bacillen in kolbiger Anschwellung eines oder beider Enden, bei anderen in Anfressung und Segmentierung (Ziehlfärbung) zeigte. Die große Mehrzahl war allerdings selbst nach 45 Minuten bei Zimmertemperatur noch unverändert.

Es fiel uns wiederholt auf, daß die Umgebung von ausgestrichenen, in Auflösung begriffenen Tuberkelbacillen bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen einen zarten rosa Schimmer wie einen Hof erkennen ließ. Dies Phänomen ist wohl so zu erklären, daß die freiwerdende säure-alkoholfeste Substanz, die ja durch die Auflösung des Bacillus ihr Substrat verliert, sich diffus in das Medium hinein auflöst. Von der Voraussetzung ausgehend, daß dieser hypothetische Körper, der in dem Neurintuberkulin vorhanden ist, fettartiger Natur sei, wurde versucht, ihn mit Aether und Aceton aus dem Neurintuberkulin auszuschütteln. Es wurde dann versucht, diesen Stoff überzuführen in eine Emulsion von Typhusbacillen innerhalb 50-proz. Acetons. Es wurde dabei angenommen, daß so wenigstens teilweise eine Mischung des Acetons mit dem fettkörperhaltigen Material stattfände und so die Typhusbacillen von der fettartigen Substanz durchdrungen würden.

Wenn nun durch Verdunstenlassen der fettartigen Substanz das Lösungsmittel entzogen wurde, so konnte man hoffen, daß sie sich in und auf den Typhusbacillen niederschlagen und diese auf diese Weise säure-alkoholfest machen würde. Es gelang uns jedoch auf diesem Wege nicht, Typhusbacillen säure-alkoholfest zu machen.

Es ist bekannt, daß starke Basen Tuberkelbacillen aufzulösen vermögen. Es lag darum die Vermutung nahe, der Charakter des Neurins als Base genüge vollkommen zur Erklärung seiner stark lösenden Kraft, und einige Autoren (Löwenstein, F. Jessen und Lydia Rabinowitsch) haben Versuche veröffentlicht, die beweisen sollen, daß andere Basen vom gleichen Alkalitätsgrad dasselbe leisten, wie das Neurin. Von verschiedenen anderen Seiten dagegen sind wesentlich verschiedene Resultate erzielt worden. Um uns ein eigenes Urteil in der Sache zu bilden, haben wir folgenden Versuch angestellt.

Die Säurekapazität des Neurins wird austitriert. Die Titrierung ergab, daß 0,5 ccm Neurin durch 11 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure neutralisiert werden, oder, da Normalsalzsäure eine Säure von der Konzentration $\frac{36{,}458}{1000}$ darstellt, daß 1 ccm Neurin ziemlich genau einem Kubikzentimeter einer 8-proz. HCl-Lösung entspricht. Dementsprechend wurden Lösungen hergestellt von NaOH und $(NH_4)OH$ ebenfalls in der Konzentration, daß 1 ccm durch 1 ccm einer 8-proz. HCl-Lösung neutralisiert wurde. Als Indikator diente Phenolphthalein.

In 4 Zentrifugengläschen werden nun gegeben:

A = 1 ccm 25-proz. Neurinlösung Merck
B = 1 ccm Ammoniumhydroxyd
C = 1 ccm Natriumhydroxyd
} von gleichem Alkalitätsgrad, entsprechend 8 Proz. HCl

D = 1 ccm physiologische NaCl-Lösung

+ 4 Tropfen einer dichten, möglichst gleichmäßig verriebenen Tuberkelbacillenemulsion, welche oben aufgetropft wird. Diese Serie wird in doppelter Ausführung hergestellt. Serie I steht 10 Minuten, Serie II 20 Minuten bei 56° im Wasserbad. Die Bacillenemulsion schwimmt auf Neurin und NaOH, sinkt unter in $(NH_4)OH$ und NaCl-Lösung.

Schon vor dem Einbringen der Röhrchen ins Wasserbad kann man eine Einwirkung des Neurins bemerken: Die an

der Oberfläche teppichartig ausgebreitete Bakterienemulsion senkt fadenförmige Ausläufer in die Tiefe und sickert allmählich auf den Boden durch. Beim Betrachten der durchsickernden Fäden hat man den Eindruck, daß sie schon während des Nach-unten-Sinkens eine schleimartige Auflösung erfahren und daß die Auflösung um so stärker wird, je weiter die Emulsionsfäden nach dem Boden sinken. Nach 5 Minuten ist die Hauptmasse der Tuberkelbacillenemulsion in Neurin aufgelöst, während sich in allen anderen Röhrchen eine teils schwächere (NaOH), teils stärkere Trübung [$(NH_4)OH$, NaCl] noch nach 20 Minuten findet. Die Trübung in Ammoniak und Kochsalz hat ungefähr gleiche Stärke.

Die Schwäche der Auflösung der Bacillen durch Ammoniak hat sicher zum Teil ihren Grund in dessen Flüchtigkeit. Durch Verschluß der Gläschen mit Gummipfropfen sollte diese Fehlerquelle vermieden werden, was aber doch nicht vollkommen gelang. Es hat dies indessen wenig zu besagen, denn der Unterschied zwischen der viel stärker lösenden Natronlauge und dem Neurin ist zu eklatant. Ammoniak wurde für diesen Versuch gewählt, weil von ihm, als dem Neurin, einem substituierten Ammoniumhydroxyd, chemisch am nächsten stehend, am ehesten eine ähnliche Wirkung erwartet werden durfte.

Durch diesen Versuch wird einwandfrei bewiesen, daß die Auflösung der Tuberkelbacillen in Neurin nicht eine bloße Basenwirkung ist, sondern daß es sich außerdem um eine spezifische Wirkung des Neurins handelt.

Der eben beschriebene Versuch wurde natürlich noch in verschiedenen Variationen wiederholt und ergab immer die Bestätigung der mitgeteilten Befunde, nämlich, daß dem Neurin eine viel stärker lösende Fähigkeit zukommt als $(NH_4)OH$ und NaOH von gleichem Alkaleszenzgrad.

Ganz ähnliche Resultate hat Ditthorn veröffentlicht (Berliner klin. Wochenschr., 1910, No. 34), auf dessen sehr klare und gründliche Arbeit wir hiermit verweisen möchten. Er hat das, was wir nur für einen Tuberkelbacillenstamm untersucht haben, an einer ganzen Anzahl studiert. Wir stimmen mit seinen sämtlichen Resultaten überein, nur was die Komplementbindung mit Neurintuberkulin betrifft, sind wir zu einem anderen Ergebnis gekommen. Darüber weiter unten mehr.

Wenn andere Untersucher zu so ganz abweichenden Ergebnissen gekommen sind, so ist uns die Ursache hierfür vorläufig zum Teil noch unbekannt (Löwenstein; vielleicht hat L. mit einem minderwertigen Neurin gearbeitet, immerhin muß die Möglichkeit zugegeben werden, daß er tatsächlich einen neurinfesten Stamm gehabt hat). Bei anderen dagegen ist die Ursache des Mißerfolges nicht schwer zu erkennen, so bei F. Jessen und Lydia Rabinowitsch. Diese haben nämlich mit verdünntem Neurin gearbeitet, nicht mit konzentriertem nach den Angaben von Deycke und Much, wie sie glauben. Sie brachten eine in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Normalöse von Tuberkelbacillen mit 0,25 resp. 0,2 und 0,4 g 25-proz. Neurin zusammen. Das ist dann aber kein Versuch mehr mit 25-proz. Neurin, sondern mit $8^1/_3$-proz. resp. $7^1/_7$- und $11^1/_9$-proz. Man darf sich also nicht wundern, wenn sie andere Resultate erzielten als Deycke und Much und die, die nach ihren Angaben verfahren sind. Eine Ueberlegenheit des verdünnten Neurins über andere Basen ist meines Wissens von Deycke und Much niemals behauptet worden. Die negativen Resultate mit angeblich Muchscher Methode von Jessen und Rabinowitsch besagen darum nichts. Vielmehr geben diese Autoren selbst an, daß bei doppelter Konzentration des Neurins (NB. die immer die Muchsche noch nicht erreicht) eine viel stärkere Auflösung und auch die von jenen bemerkten roten homogenen Kügelchen, die sie von den auch bei Neurin-Karbolfuchsingemischen beobachteten wohl zu unterscheiden glauben, beobachtet werden konnten. Bei ihrer Versuchsanordnung (verdünntes Neurin) erhielten sie die gleichen Resultate mit einer ebenso stark alkalischen Kalilauge. Sie empfehlen darum Kalilauge zur Auflösung von Tuberkelbacillen, „weil sie billiger ist".

II. Neurintuberkulin als Antigen.

Much hat nachgewiesen, daß dem Neurintuberkulin als immunisierendem Agens spezifische immunisatorische Eigenschaften zukommen. Er hat ferner festgestellt, daß die Gifte des Tuberkelbacillus dem Neurintuberkulin fehlen. Von um so größerem Interesse muß es daher sein, zu wissen, welche biologische oder chemische Verwandtschaft das Neurintuberkulin mit anderen Tuberkulosepräparaten, insbesondere dem Alttuberkulin, hat. Wir sind bisher über Vorversuche auf diesem Gebiete nicht hinausgekommen, möchten aber doch unsere, wenn auch zum Teil negativen Resultate nicht für ganz unwichtig halten. Wir haben gesehen, daß der Tuberkelbacillus vom Neurin aufgelöst wird. Durch Tierversuche haben wir uns auch überzeugt, daß das von Much uns freundlichst überlassene originale Neurintuberkulin (10-proz., resp.

22,5-proz. Auflösung von Tuberkelbacillen in Neurin) tatsächlich keine infektionstüchtigen Bacillen mehr enthält. Es fragt sich nun, wie weit geht rein chemisch der Abbau des Tuberkelbacillus durch das Neurin? Wir können dieser Frage auch auf biologischem Wege näher treten, wissen wir doch, daß dem genuinen Eiweiß antigene Fähigkeiten zukommen, die mit fortschreitendem Abbau, sei es durch Säuren, Alkalien oder verdauende Fermente, immer mehr abnehmen, so daß abwärts von den Peptonen die antigenen Fähigkeiten vollständig verloren gegangen sind. Allerdings haben wir durch die Forschungen der neuesten Zeit gelernt, damit vorsichtig zu sein, nur Eiweißkörpern antigene Eigenschaften zuzuschreiben; wenn auch nicht allen, so kommen doch wohl einzelnen lipoiden Substanzen solche Eigenschaften zu, und gerade beim Tuberkelbacillus spielen Lipoide eine große Rolle.

Wir wollen zunächst prüfen, ob die immunisatorischen Fähigkeiten im Neurintuberkulin nicht zerstört sind daran, ob

1) die Anaphylaxie gebenden Stoffe erhalten sind,

2) die spezifisch komplementbindenden Stoffe erhalten sind,

3) die Präzipitierbarkeit erhalten ist,

4) ob im Tierversuche sich eine immunisatorische Wirkung erkennen läßt.

Die Bejahung der Fragen 1, 2, 3, 4 vorausgesetzt, entsteht die Frage, ob die betreffenden Körper identisch sind.

Wir haben auch versucht, ob sich eine kutane Reaktion beim tuberkulösen Tier wie beim tuberkulösen Menschen hervorrufen läßt. Unsere diesbezüglichen Versuche sind vollkommen negativ verlaufen. Aus mündlichen Mitteilungen wissen wir, daß dies mit den Erfahrungen von Dr. Much übereinstimmt.

Für die Anaphylaxieversuche steht uns ein doppelter Weg offen, die Prüfung auf

a) aktive
b) passive } Anaphylaxie.

Für a) ist es ein Nachteil, daß wir mit folgenden unbekannten Faktoren rechnen müssen:

1) der im Neurintuberkulin enthaltenen Menge spezifischer, Anaphylaxie erzeugender Substanz,

2) der besten Art der Vorbehandlung (mehrmalige kleine Injektionen oder einmalige größere),

3) der Stärkekurve der anaphylaktischen Reaktion (unaufgeschlossene Tuberkelbacillen geben die Reaktion am besten nach 4 Wochen, aufgeschlossene Eiweißstoffe nach 2—3 Wochen).

b) Für den passiven Versuch würden wir das Serum aktiv vorbehandelter Tiere verwenden, das wir Meerschweinchen intraperitoneal geben, worauf nach einem Tage eine zweite, massive, intraperitoneale oder besser intravenöse Injektion des Antigens zu erfolgen hätte. Die passive Anaphylaxie hat in unserem Falle den Vorteil, daß wir bei aktiv vorbehandelten Tieren den Zeitpunkt des Maximums der anaphylaktischen Reaktion erkennen können (durch von Zeit zu Zeit gemachte Probeblutentnahmen und Bestimmung des Antikörpergehaltes).

Da die Frage von Wichtigkeit ist, in welchem Verhältnisse Neurintuberkulin zum Tuberkulin steht, so können wir, sowohl bei den Komplementbindungsversuchen als den Anaphylaxieversuchen mit dem einen dieser Stoffe vorbehandeln und mit dem andern prüfen, ob die betreffende Reaktion zu erzielen ist. Da bekannt ist, daß tuberkulöse Tiere tuberkulinüberempfindlich sind (subkutane Einspritzung, Conjunctivalreaktion und passive Anaphylaxie [Yamanouchi. Bauer, Klausner]), so können wir statt Tuberkulinbehandlung die tuberkulöse Infektion des betreffenden Tieres vornehmen.

Wir möchten unsere diesbezüglichen Tierversuche nicht als absolut beweisend betrachten. Wir haben leider die Methode von Pfeiffer und Mita nicht angewandt, haben vielmehr geglaubt, daß wir wenigstens einmal die klassischen Symptome mit akutem oder in kurzer Zeit erfolgendem Tode des Versuchstieres erhalten müßten. Gerade bei Tuberkulose ist ja die Temperaturkurve anders als bei anderen Anaphylaxieversuchen, weswegen man auf bisher unbekanntem Gebiete in der Deutung der Temperaturveränderungen vorsichtig sein mußte. Für das Neurintuberkulin kommt nun noch ein Faktor in Betracht, der bei anderen Anaphylaxieversuchen meist fehlt, nämlich die primäre Giftigkeit, auch des neutralisierten Neurins.

Diese ist nicht unbeträchtlich. Wir stellten fest, daß bei intraperitonealer Injektion 0,05 in 40-facher Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung von Meerschweinchen von ca. 250 g gerade noch vertragen wurde. Nicht neutralisiertes Neurin führt in höchst geringen Dosen zu einer riesigen Injektion der Därme und Bildung fibrinöser Exsudate.

Wir möchten hier ein ganz auffallendes Symptom erwähnen, das bei intravenöser Injektion von Neurintuberkulin (0,05 in 2,0 physiologischer NaCl-Lösung) bei Kaninchen auftrat: sehr häufig ein gellender Schrei und ein ganz kolossaler Speichelfluß, so daß sich auf dem Boden große Lachen bildeten, Beschleunigung der Herzaktion und der Atmung, sehr starke Tränensekretion, Verengerung der Pupille (hierauf ist anfänglich leider nicht geachtet worden), mitunter starke Peristaltik und Lähmung, besonders der hinteren Extremitäten, alles innerhalb weniger Sekunden bis einiger Minuten; nach wenigen Minuten waren auch meistens alle sichtbaren Erscheinungen geschwunden.

a) Die Versuche über aktive Anaphylaxie wurden an Kaninchen angestellt in zwei Reihenversuchen. Verwandt wurden junge Tiere im Gewicht von 1—1½ kg. Von dem Neurintuberkulin wurde eine 40-fache Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung injiziert.

In der ersten Reihe wurde mit 10 Tieren experimentiert. Alle bekamen am 13. VI. 1910 je 2,0 ccm von der erwähnten Neurintuberkulinverdünnung (0,05 Original) in die Ohrvene. Sämtliche Tiere reagierten sofort oder wenige Sekunden nach der Injektion mit Erscheinungen, wie sie eben beschrieben wurden und für Neurinvergiftung charakteristisch sind. Alle diese ziemlich heftigen Erscheinungen waren nach kurzer Zeit, meistens schon nach 5—10 Minuten, abgelaufen, und die Tiere befanden sich in den darauffolgenden Tagen wohl. Eine für die nächsten Tage geplante weitere immunisierende Injektion wurde aufgegeben wegen Erkrankung des größten Teiles der Tiere an Psorospermie, der 3 erlagen. Die Reinjektion der 7 überlebenden Tiere erfolgte nach 3 Wochen (4. VII.) mit derselben Dosis (0,05 Neurintuberkulin in 2,0 NaCl) in die Ohrvene. Die Erscheinungen waren die gleichen wie bei der ersten Injektion. Eine Verstärkung im Sinne einer Anaphylaxie konnte nicht beobachtet werden.

10 Wochen später (12. IX.) bekamen 5 dieser Tiere eine nochmalige Injektion von 0,05 Neurintuberkulin in 2,0 NaCl in die Ohrvene. Die Reaktion war diesmal viel geringer; keins hatte Speichelfluß, zwei schrien, die übrigen reagierten fast nicht (eins der Tiere hat akute Psorospermie). Nach weiteren 5 Tagen bekommen die 5 Kaninchen die gleiche Injektion.

4 davon vertragen sie ohne starke Reaktion; das 5., an Psorospermie erkrankte Tier bekommt einen schweren Kollaps, von dem es sich nicht wieder erholt. Außer den üblichen Erscheinungen bekommt es Atemlähmung, über die es durch künstliche Atmung noch einmal wegkommt; am nächsten Morgen ist es aber doch tot. Sektion: Psorospermie, starke Abmagerung.

Aktive Anaphylaxie konnte bei diesen Tieren nicht beobachtet werden, sei es nun, daß der anaphylaktische Zustand überhaupt nicht eingetreten, oder aber, daß er schon abgelaufen und, vielleicht infolge der zweiten Injektion vom 4. Juli, in den antianaphylaktischen, d. i. Immunzustand, übergegangen war. Jedenfalls könnte die geringere Reaktion auf die letzten Injektionen in diesem Sinne gedeutet werden, doch möchten wir kein zu großes Gewicht auf diese Beobachtung legen, zumal da bei der letzten Injektion nicht das lecithinhaltige 10-proz. Neurintuberkulin der früheren Injektionen, sondern das 22,5-proz., anscheinend besser neutralisierte benutzt wurde.

Ueber den Verbleib des Neurins können wir nichts Sicheres aussagen. Wir wissen nicht, ob es als solches ausgeschieden, oder ob es vorher abgebaut oder gebunden wird. Jedenfalls haben wir in unseren Versuchen eine Kumulativwirkung, die eine Anhäufung im Körper zur Voraussetzung hätte, nicht bemerken können.

Die 2. Versuchsreihe betrifft 13 weitere junge Kaninchen, ca. 1—$1^1/_2$ kg schwer, K 11 bis 20 c. Sie wurden mit Neurintuberkulin in derselben Verdünnung und Menge in die Ohrvene injiziert.

1. Injektion 4. VII.

2. Injektion 9. VII.

Alle Tiere reagierten beide Male in der oben beschriebenen typischen Weise. K. 11, 12, 13, 14 werden am 27. und 30. VII. intravenös reinjiziert, und zwar K. 11, 12, 13 mit 0,05 Neurintuberkulin und K. 14 mit 1,0 Tuberkulin. K. 11 (1450 g) und K. 13 (1200 g) schreien, bekommen Speichelfluß geringen Grades. K. 12 (1170 g) bekommt direkt post inject. typische und stürmische Erscheinungen. Es wirft sich auf den Boden und bekommt heftige krampfartige Zuckungen, so daß es den Boden förmlich mit dem eigenen Körper schlägt, und rotiert etwa 5mal sehr schnell um die eigene Achse, dabei den Kopf hart aufschlagend. Dann legt es den Kopf nach einer Seite auf den Boden, streckt die Hinterbeine nach der anderen Seite aus und scheint in dieser verdrehten Stellung zu verenden. Inzwischen ausgiebigste Peristaltik, starker Durchfall. Das Ganze hat sich im Verlauf von ca. 30 Sekunden abgespielt. Nach Verlauf von ungefähr einer weiteren

halben Minute, während welcher es ruhig dagelegen hat, gibt das Tier einen eigentümlich langgezogenen schlürfenden Schrei von sich, und von dem Moment an erholt es sich. Während des Anfalls waren die Pupillen stark verengert, der Herzschlag sehr beschleunigt (ca. 240 in 1 Minute). Nach ca. 20 Minuten ist das Tier einigermaßen erholt. Temperatur ca. 1 bis 2 Stunden nach der Injektion 38,4°.

K. 14 (1050 g) verträgt die Injektion von 1,0 Alttuberkulin ohne jede sichtbare Reaktion. Temperatur (etwa 1 Stunde post inject.) 37,8°.

Eine Wiederholung der Injektion bei den 4 Tieren am 30. VII. ergibt ähnliche Resultate. K. 11 und 13 zeigen nur geringe Reaktion, 12 bekommt wieder die geschilderten heftigen Erscheinungen.

Auffällig ist bei diesem Versuch der Gegensatz im Verhalten der ganz gleich vorbehandelten Tiere K. 11 und 13 einerseits und 12 andererseits. 11 und 13 bestätigen die eben mitgeteilten Erfahrungen mit den Kaninchen der 1. Reihe, nämlich verminderte Reaktion nach mehrmaliger Injektion des Neurintuberkulins, 12 dagegen zeigt eine gesteigerte Reaktion.

Zwei prinzipiell verschiedene Erklärungsmöglichkeiten haben wir für diese Inkongruenz, entweder: K. 12, das aus irgendeiner Ursache geschwächt war — es war tatsächlich abgemagert — reagierte auf eine Giftmenge, die es vor einigen Wochen ohne schwere Erscheinungen ertragen hat, infolge seiner Schwäche mit stärkerer Reaktion. Es handelt sich nicht um eine Anaphylaxie, sondern lediglich um die in einem geschwächten Organismus mit größerer Deutlichkeit erkennbare Reaktion auf ein chemisches Gift. Tatsächlich sind die beobachteten Symptome kaum verschieden von denen einer Vergiftung mit reinem Neurin oder dem ihm toxikologisch nahestehenden Muskarin. Oder aber: es handelt sich tatsächlich um eine Anaphylaxie. Dafür spricht die verstärkte Reaktion.

Die Schwierigkeiten in der Deutung der Befunde haben ihre Ursache in der kombinierten und bis jetzt noch nicht zu trennenden Wirkung des Neurins und der aufgelösten Tuberkelbacillensubstanz. Eine Neutralisation des Neurins in chemischem Sinne entspricht eben noch keineswegs einer solchen in biologischem Sinne. Diese wäre vielleicht durch Kombination mit toxikologischen Antipoden des Neurins, vor allem dem Atropin, anzustreben.

Ich möchte mich in dem beschriebenen Fall eher zur Annahme einer Neurinvergiftung verstehen, wegen der großen

Aehnlichkeit der Symptome und vor allem wegen des zweimaligen ungeschwächten Auftretens der stürmischen Reaktion. Warum nun die Neurinvergiftung in diesem einen Fall auftrat, in den anderen Fällen nicht oder doch nur viel geringer, darüber muß ich mich eines Urteils enthalten. Die Versuche sind eben nur Vorversuche, deren Ergebnisse zu ihrer Sicherstellung und Klärung weiterer experimentellen Prüfung bedürfen.

Es kann aus diesen Versuchen an Kaninchen eine aktive Anaphylaxie durch Neurintuberkulin weder gegen Neurintuberkulin noch gegen Tuberkulin mit Sicherheit erkannt werden.

Da bekannt ist, daß tuberkulöse Tiere tuberkulinüberempfindlich sind, haben wir geprüft, wie sie sich in dieser Beziehung dem Neurintuberkulin gegenüber verhalten. Zu diesem Zwecke wurden 12 Meerschweinchen im Gewicht von ca. 300 g mit einer ziemlich massiven Dosis Tuberkelbacillen (0,5 ccm einer ziemlich dichten Emulsion) subkutan gespritzt und abgewartet, bis die stärkste Durchseuchung des Körpers mit dem tuberkulösen Gift eingetreten war (erkennbar am spontanen Tode einzelner Tiere infolge der Tuberkuloseinfektion). Dann wurde die Mehrzahl der übrigen auf Ueberempfindlichkeit gegen Neurintuberkulin geprüft. Die Prüfung geschah teils durch subkutane, teils intrakutane, teils epidermale (Skarifizierung) Applikation in Dosen von 0,03 bis 0,2 des Originalpräparates (22,5-proz. Tb.), das jedoch meist in verdünntem Zustand angewandt wurde. Wir konnten feststellen, daß eine Menge bis zu 0,05 anstandslos vertragen wurde, eine stärkere Dosis die Tiere in kurzer Zeit tötete (nach wenigen Stunden oder gar nur Bruchteilen derselben).

Die verschiedenen Applikationsformen zeigten in der Beziehung keine wesentlichen Unterschiede. Mit Tuberkulin geprüfte Kontrolltiere starben bis zum nächsten Morgen bei Verwendung von 0,5 Tuberkulin und weniger. Das gleiche Verhalten haben wir öfter konstatieren können.

Wir sehen also, daß die tuberkulösen Tiere genau dieselbe Menge Neurintuberkulin vertrugen wie gesunde, genau durch für diese tödliche Dosen auch getötet wurden. Dieser Unter-

schied im Verhalten der tuberkulösen Tiere dem Neurintuberkulin und dem Kochschen Alttuberkulin gegenüber ist höchst bemerkenswert. Es ist bekannt, daß sich im Alttuberkulin ein großer Teil der Substanzen der Tuberkelbacillen findet, und viele Autoren glauben, daß die durch das Tuberkulin bei Tuberkulösen hervorgerufene Reaktion durch die im Tuberkulin enthaltenen Bakteriensubstanzen bedingt sei. Koch sagt 1896 von der durch Tuberkulin hervorgerufenen Immunität, daß sie eine Toxinimmunität sei.

Wenn dem so ist, dann erscheint der Schluß berechtigt, daß ein Präparat, das bei Tuberkulösen keine entsprechende Reaktion hervorruft, frei von den Toxinen des Tuberkelbacillus sein muß. Diese uns auf Grund des angeführten Versuches für das Neurintuberkulin zutreffend erscheinende Annahme stimmt auch mit den Erfahrungen Muchs überein. Wenn sich diese Erfahrungen weiterhin bestätigen sollten, so wäre damit eine wichtige Erkenntnis gewonnen. Wir hätten damit ein Präparat, dem, wie unten gezeigt werden wird, immunisatorische Eigenschaften zukommen, ohne daß es als lästige Zugabe die Toxine der Tuberkelbacillen enthielte.

Eine (aktive) Anaphylaxie tuberkulöser Meerschweinchen gegen Neurintuberkulin ist nach unseren eben mitgeteilten Erfahrungen auszuschließen.

Ein Tier aus dem vorhin mitgeteilten Versuch möchte ich noch besonders erwähnen. Es bekam intraperitoneal, einen Tag bevor es mit 0,5 Tuberkulin auf Ueberempfindlichkeit geprüft wurde, 5,0 ccm Tuberkuloseimmunserum (Ruppel und Rickmann, Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, p. 344), für dessen freundliche Ueberlassung wir den Höchster Farbwerken zu Dank verpflichtet sind. Es erlag der subkutanen Tuberkulininjektion in der gewöhnlichen Zeit. Von einer schützenden Wirkung des Serums war also hier nichts zu merken. Dies besagt natürlich nichts über die Brauchbarkeit des Serums zu Immunisierungszwecken. Es besagt nur, daß bei der gewählten Form der Anwendung die Toxine des Tuberkulins durch die Antitoxine des Immunserums nicht gehindert wurden, sich plötzlich mit den Organantitoxinen zu vereinigen und so den Tod des Tieres herbeizuführen. Vielmehr glauben wir, daß das Serum sehr wohl brauchbar sein wird, da wir sowohl durch die Komplementbindungsmethode als durch die Präzipitation einen starken Antikörpergehalt in ihm nachweisen konnten. Wir kommen darauf weiter unten noch zurück.

b) Versuch über passive Anaphylaxie durch Neurintuberkulin gegen Neurintuberkulin bei Meerschweinchen.

Im Vorversuch wird die primäre Giftigkeit des Neurintuberkulins festgestellt. Von einer $^1/_{10}$-Verdünnung bekommen 4 Meerschweinchen (No. 25, 26, 27, 28; 250 g schwer) 10, 5, 1, 0,5 ccm Neurintuberkulin intraperitonal. Die beiden ersten Tiere bekommen starken Speichel- und Tränenfluß, Pulsbeschleunigung, kauern sich nieder, zucken einige Male und sind nach 5 Minuten tot. Das dritte Tier bekommt ebenfalls Tränenfluß, befindet sich dann anscheinend wohl, ist aber am nächsten Morgen tot. Das vierte Tier läßt keinerlei Reaktion erkennen, bleibt am Leben. Demnach ist die Dosis letalis minima des Neurintuberkulins für Meerschweinchen von 250 g zwischen 0,1 und 0,05 g gelegen.

Das Sektionsergebnis bei den durch das Neurintuberkulin getöteten Tieren war bei Meerschweinchen 25 ($^1/_{10}$ 10,0): Lungenblähung, abgesehen von den Nieren keine Hyperämie, keine peritonitische Reizung.

Meerschweinchen 26 geringe Lungenblähung, blasse Nieren. Peritoneum etwas trüb.

Meerschweinchen 27 keine Lungenblähung, blutreiche Nieren. Peritoneum etwas getrübt.

Den genaueren Verlauf der Vergiftung im einzelnen demonstriert das Meerschweinchen 48 (ca. 400 g). Es bekam subkutan Neurintuberkulin 0,2 (= $^1/_{10}$ Verdünnung 2,0). Vor der Injektion 108 Atemzüge in der Minute. 1^{13} Injektion. 1^{15} Urinabgang. 1^{18} starker Tränenfluß, Trübung der Augen, Beschleunigung der Atmung. 1^{31} sitzt niedergekauert, starke Reflexerregbarkeit. 2^{0} Sistierung der Atmung: Tod; Herz schlägt eine Zeitlang weiter.

Die sofort angeschlossene Sektion ergab außer einer ganz geringen Hyperämie nichts Pathologisches, insbesondere keine Blähung der Lungen.

Eine Prüfung auf passive Anaphylaxie wurde bei Meerschweinchen vorgenommen, die mit dem Serum einer mit Neurintuberkulin vorbehandelten Ziege sensibilisiert wurden.

6 Tiere (Meerschweinchen 13—18) bekommen je 5 ccm Serum der mit Neurintuberkulin vorbehandelten Ziege intraperitoneal. Die Injektion wird anstandslos vertragen. Die „Probe“ wird bei 3 Tieren mit Neurintuberkulin am nächsten Tage, bei 3 anderen mit Alttuberkulin am übernächsten Tage in fallenden Dosen gemacht. Zu jedem der 6 Tiere ein nicht vorbehandeltes Kontrolltier, das die gleiche Menge Neurintuberkulin resp. Alttuberkulin zu gleicher Zeit injiziert bekommt. Probeinjektion mit Neurintuberkulin in die frei präparierte Vena jugularis, mit Alttuberkulin subkutan. Die Dosen und den Verlauf der Injektion demonstriert folgende Tabelle.

Tabelle I.

No. und Gewicht	Vorbehandlung	„Probe"-Injektion	Reaktion	No. und Gewicht	Vorbehandlung	Probeinjektion	Reaktion
13, ♀, 350 g	19. VII. 5,0 ccm Neurintuberkulin-Ziegenserum (aktiv) intraperitoneal	20. VII. 4^{7} Neurin-Tb. $^{1}/_{10}$ 0,4 iv.	Das Tier sträubt sich energisch gegen die Injektion, bekommt während derselben heftige, krampfartige Zuckungen, wirft sich hin und her, schleudert den ganzen Körper mit Vehemenz in die Höhe; stirbt wenige Minuten nach der Injektion. Das Herz schlägt einige Zeit weiter. Die Sektion ergibt: Lungenblähung; keine Hyperämie noch Hämorrhagie	19, ♂, 280 g	0	20. VII. 2^{55} Neurin-Tb. $^{1}/_{10}$ 0,4 iv.	Schwerer Kollaps, ist wie tot, zugleich Trübung der Augen, Tränenfluß; erholt sich nach 2—3 Min. Temperatur: 3^{29} 33,5°. Zwischen 4 und 5^{00} völlig erholt. — Temperatur: 5^{00} 35,5°, 9^{00} 36,8°, 21. VII. mittags 35,5°
14, ♂, 330 g		20. VII. 3^{53} Neurin-Tb. $^{1}/_{50}$ 0,5 iv.	Nach der Injektion etwas matt, erholt sich bald. — Temperatur: 5^{00} 36,4°, 9^{20} 36,5°, 21. VII. mittags 36,5°	20, ♀, 280 g	0	20. VII. 3^{10} Neurin-Tb. $^{1}/_{10}$ 0,1 iv.	Geringe Reaktion. — Temperatur (bald nach der Injektion): 36,5°, 5^{00} 36°, 9^{00} 37°, 21. VII. mittags 37,3°
15, ♂, 330 g		20. VII. 3^{58} Neurin-Tb. $^{1}/_{50}$ 0,25 iv.	Nach der Injektion fließt gelbgrüner Mageninhalt aus dem Mund. Das Tier sieht wie sterbend aus. Losgebunden, bewegt es sich nur mühsam und schleppend fort. — Temperatur: 5^{00} 37,3°, 9^{20} 37°, 21. VII. mittags 36°	21, ♀, 290 g	0	20. VII. 3^{21} Neurin-Tb. $^{1}/_{50}$ 0,25 iv.	Nach Injektion Wohlbefinden. — Temperatur: 5^{00} 37,4°, 9^{00} 36,8°, 21. VII. mittags 36,8°
16, ♀, 270 g		21. VII. Tuberculin. Kochii 1,0 subk.	Geringe Reaktion. — Temperatur: 4^{00} 35,5°, 9^{00} 36°, 22. VII. mittags 37,4°	22, ♀, 320 g	0	21. VII. Tuberkulin 1,0 subk.	Keine Reaktion. — Temperatur: 3^{30} 37°, 4^{00} 37°, 9^{00} 36,5°, 22. VII. mittags 38°
17, ♂, 305 g		21. VII. Tuberkulin 0,75 subk.	Schreit nach der Injektion, kauert sich nieder, schnappt nach Luft. $^{1}/_{2}$ Stunde später Wohlbefinden. — Temperatur: 4^{00} 35,5°, 9^{00} 35,5°, 22. VII. mittags 36,5°	23, ♀, 250 g	0	21. VII. Tuberkulin 0,75 subk.	Keine Reaktion. — Temperatur: 3^{30} 36,7°, 4^{00} 35,2°, 9^{00} 36,4°, 22. VII. mittags 37°
18, ♂, 270 g		21. VII. Tuberkulin 0,5 subk.	Keine Reaktion. — Temperatur: 4^{00} 36°, 9^{00} 37,3°, 22. VII. mittags 36,5°	24, ♀, 240 g	0	21. VII. Tuberkulin 0,5 subk.	Keine Reaktion. — Temperatur: 4^{00} 37,7°, 9^{00} 35,4°, 22. VII. mittags 38,5°

Ein Vergleich der vorbehandelten Tiere mit den Kontrollen ergibt einen schwereren Verlauf bei ersteren, doch sind die Erscheinungen keine typisch anaphylaktischen, sondern entsprechen eher der Reaktion eines durch irgendein Gift (hier Ueberschwemmung mit heterologem Serum) geschwächten Organismus gegen eine neuerliche Vergiftung. Bei einzelnen ist ein mehr oder minder starker Temperaturabfall, bei keinem eine typische anaphylaktische Reaktion eingetreten.

Zusammenfassend können wir sagen, daß sich aus unseren Versuchen kein Anhaltspunkt für das Bestehen einer durch Neurintuberkulin oder durch natürliche Tuberkuloseinfektion hervorgerufenen Anaphylaxie gegen Neurintuberkulin weder bei Kaninchen (geprüft auf aktive Anaphylaxie) noch bei Meerschweinchen (geprüft auf aktive und passive Anaphylaxie) gewinnen läßt.

Außer diesen speziell zur Prüfung auf Anaphylaxie angestellten Versuchen möchte ich noch eine hier hereinspielende Beobachtung mitteilen, die wir gelegentlich der Immunisierung einer Ziege mit Neurintuberkulin machten. Es handelt sich um ein junges Tier, Frühjahr 1910 geboren, dessen Immunisierung von Dr. Much begonnen und dann von uns fortgesetzt wurde. Ich gebe im folgenden das Protokoll der Immunisierung.

6. IV. 1910. 2 ccm $\frac{\text{10-proz. Neurintuberkulin}}{20}$ = 0,1 Neurintuberkulin s. k. l.
8. IV. 1910. 0,5 ccm Neurintuberkulin (10-proz.) s. k. l.
11. IV. 1910. 1,0 „ „ „ s. k. l.
13. IV. 1910. 1.5 „ „ „ s. k. l.
16. IV. 1910. 2,0 „ „ „ s. k. l.
21. IV. 1910. 3,0 „ „ „ s. k. l.
25. IV. 1910. Abnahme von 6—8 ccm Blut aus dem Ohr links
13. VII. 1910. 5 ccm Neurintuberkulin (10-proz.) s. k. l. v.
27. VII. 1910. 3,5 ccm Neurintuberkulin (22,5-proz.) s. k. (Rücken), geringe Quaddelbildung, sonst o. B.
2. VIII. 1910. 4,0 ccm Neurintuberkulin (22,5-proz.) s. k. (Rücken).

Die Injektionen waren bisher ohne jede Störung im Befinden des Tieres verlaufen. Das änderte sich bei der letzten Injektion mit einem Schlag. Der Verlauf der Injektion war folgender: Das Tier bekommt unter die Haut des Rückens, dicht an der Wirbelsäule an einer Stelle, an der vorher die Haare kurzgeschnitten worden waren, zwei Spritzen à 2 ccm unverdünnten, $22^1/_2$-proz. Neurintuberkulins. 1. Spritze s. k. o. B. Beim Herausziehen der Nadel der 2. Spritze blutet das Tier: ein Teil ist also offenbar direkt in die Blutbahn gekommen. Daraufhin schwerste Symptome, die sicher nur durch das Neurintuberkulin bewirkt waren, da alle anderen Momente, vor allen Dingen eine Luftembolie, mit Sicherheit ausgeschlossen werden können. Das Tier, das bis dahin ruhig gegrast hatte, hörte wenige Sekunden nach der Injektion damit auf, ging ein paar Schritte weg, hob dann seinen Kopf in die Höhe und stieß einen klagenden Schrei aus.

Dann kam Schaum aus dem Mund, es atmete sehr rasch und fing an zu wanken. Dann floß helle Flüssigkeit in Menge aus dem Mund. Das Herz schlug schnell und unregelmäßig; die Atmung war außerordentlich beschleunigt, über der ganzen Lunge war starkes Rasseln zu hören, durch die Trachea hörte man, wie große Mengen Flüssigkeit in die Höhe geschleudert wurden. Allmählich wurde das Tier ganz matt, es sank um und blieb mit ausgetrecktem Halse liegen. Atmung außerordentlich rasch, oberflächlich. Thorax stark erweitert; Herzaktion schwach, so daß in den nächsten Minuten der Tod erwartet wurde. Deshalb zwei Kampferspritzen (ca. $^1/_2$ Stunde nach der Injektion), danach allmähliche Erholung. Am Abend war das Tier wieder munter. Die Injektion war am Mittag erfolgt. Temperatur im Anfall nicht gemessen, abends $^1/_2$9 Uhr 37,6°. Später keine Erscheinungen mehr.

Es erhebt sich die Frage, wie dieser heftige Anfall zu deuten sei, ob im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion oder einer Neurinvergiftung. Erschwerend für die Erklärung wirkt die Tatsache, daß ein Teil des Giftes direkt in die Blutbahn kam. Ein Teil der Erscheinungen könnte jedenfalls als Symptom einer Neurinvergiftung gelten, ob aber alle und die Intensität derselben so ihre Erklärung finden, ist eine andere und nicht mit Bestimmtheit zu beantwortende Frage. Andererseits imponiert der Anfall sehr als anaphylaktischer Shock, und besonders das Lungenödem, die Blähung der Lungen und die dadurch bedingte Dyspnoë, sowie die Schnelligkeit des Verlaufes sind geradezu Charakteristika des anaphylaktischen Shocks.

Ueberblicken wir zum Schlusse unsere Anaphylaxieversuche, so müssen wir auf die Frage, ob sich mit Neurintuberkulin Anaphylaxie erzeugen lasse, eine schlichte Antwort im bejahenden oder verneinenden Sinne schuldig bleiben. Dafür sind die Resultate zu wenig eindeutig gewesen. Bestimmte Beobachtungen, vor allem die eben mitgeteilten bei der Ziege, sprechen in bejahendem Sinne. Die überwiegend negativen Beobachtungen können hiergegen nicht als Gegenbeweis ins Feld geführt werden, denn bei solchen Studien, wie die über die Anaphylaxie es sind, kommen eine Menge zum großen Teil noch wenig bekannter Momente in Betracht, wie viele technische Dinge und die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse, deren optimale Größe für jedes Antigen zuerst genau zu bestimmen ist, ehe man aus negativen Befunden Schlüsse ziehen darf. Immerhin bleibt die Frage offen. Die endgültige Antwort kann erst durch weitere Versuche gegeben werden.

Die zweite Frage, die wir uns gestellt hatten, war die, ob im Neurintuberkulin die spezifisch komplementbindenden Stoffe erhalten seien. Die Frage ist bisher schon von verschiedenen Autoren gestellt, und meines Wissens von allen, wenigstens für den Reagenzglasversuch, mit Nein beantwortet worden. Ich bin zum entgegengesetzten Resultat gekommen, allerdings auch erst nach anfänglichen Mißerfolgen. Die negativen Resultate der bisherigen Untersucher liegen in der Natur des Neurintuberkulins, das im Neurin eine stark lösende Komponente besitzt, die bei starker Konzentration die tatsächlich vorhandene hemmende Wirkung bei Zusammentreffen von Tuberkuloseimmunserum und Neurintuberkulin verdeckt, und sie erst bei starker Verdünnung hervortreten läßt. Wir arbeiteten zuerst mit einem Präparat, das in 100 Teilen 25-proz. Neurins 10 Proz. Tuberkelbacillen und 2 Proz. Lecithin enthielt. Als hämolytisches System verwandten wir eine 5-proz. Hammelblutkörperchenaufschwemmung, das Serum von gegen Hammelblutkörperchen sensibilisierten Kaninchen als Ambozeptor und frisches Meerschweinchenserum als Komplement. Es gelang niemals, mit dem genannten Präparat (mit Sicherheit) Komplementbindung nachzuweisen. Im Gegenteil wurde eine verstärkte und beschleunigte Hämolyse beobachtet. Da das Neurin im genannten Präparat neutralisiert war, vermuteten wir, daß das in dem Präparat enthaltene Lecithin in irgendeiner Weise störend wirken könne, und verwandten deshalb später ein lecithinfreies Präparat, das sich von dem anderen außerdem noch durch seinen höheren Gehalt an Tuberkelbacillensubstanz unterschied. Es enthielt in 100 Teilen 25-proz. Neurins 22,5 Teile Tuberkelbacillensubstanz. Mit diesem Präparat, das uns von Dr. Much freundlichst zur Verfügung gestellt wurde, sind die meisten der folgenden Versuche angestellt. Das genannte Präparat also war lecithinfrei. Trotzdem löste es stark im Komplementbindungsversuch. Die lösende Wirkung mag zum Teil mit bedingt sein durch gelöste Tuberkelbacillenstoffe; sicher ist sie aber zum Teil trotz der Neutralisation Neurinwirkung: denn wir konnten nachweisen, daß eine mit HCl neutralisierte, 25-proz. Merckscbe Neurinlösung (neutrale Reaktion durch Phenolphtalein geprüft) trotzdem lösend wirkte.

Wir prüften das genannte Präparat auf Antigengehalt gegen Antikörper im Blute von

a) mit Neurintuberkulin vorbehandelten Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen, Ziege),

b) tuberkulösen Tieren (Meerschweinchen, Kaninchen),

c) tuberkulösen, noch nicht spezifisch behandelten Menschen,

d) gegen ein von G. Ruppel und W. Rickmann (Zeitschr. f. Immunitätsf. etc., Bd. 6, p. 344) beschriebenes, von den Höchster Farbwerken geliefertes Tuberkuloseserum.

Die Versuche mit dem letztgenannten Präparat haben wir erst später begonnen. Die an einer großen Reihe von Seris oftmals angestellten Versuche verliefen wochenlang negativ, auch in einer ganzen Anzahl von Fällen, in denen mit dem zum Vergleich herangezogenen Kochschen Alttuberkulin und Kochs Bacillenemulsion Komplementbindung sicher nachgewiesen werden konnte. Erst als wir darauf kamen, das Neurintuberkulin in sehr starker Verdünnung anzuwenden, gelangten wir, wie Tabelle II zeigt, zu einwandfrei positiven Resultaten.

Tabelle II.

Versuch 26. Komplementbindungsversuch mit Höchster Tuberkuloseserum und Neurintuberkulin und Alttuberkulin (in verschiedenen Dosen) als Antigenen.

Tuberkl.-Serum Höchst		Neurintuberkulin				Alttuberkulin								Serumkontr. (= Ser. ohne Antigene)	
		1/500	0,5	1/500	1,0	1/100	0,5	1/100	0,1	1/1000	0,5	1/1000	0,1		
1/100	1,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	m	w	k-fk
	0,75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	m	w	k
	0,5	0	sp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	m-fk	m-fk	k
	0,25	0	Sp	0	Sp	0	0	0	Sp	Sp	Sp	Sp	fk	fk	k
1/1000	1,0	w	m-fk	w	m-fk	0	Sp	w	fk-m	m	k	k-fk	k	k	k
	0,75	m	k	m	k	0	w	m	k	fk	k	k-fk	k	k	k
	0,5	fk	k	fk	k	Sp	fk-m	m-fk	k	fk	k	k	k	k	k
	0,25	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k	k
1/10)	2,0													w	fk-k

Anmerkung. Es bedeutet: k = komplette Hämolyse, fk = fast komplette Hämolyse, m = mäßige Hämolyse, w = wenig Hämolyse, Sp = Spur Hämolyse, sp = Spürchen Hämolyse, 0 = keine Hämolyse = komplette Hemmung. Ein Zeichen mit einem anderen durch Strich von ihm getrennten bedeutet, daß jenes nach diesem hinneigt.

Antigenkontrollen.

Neurintuberkulin			Alttuberkulin		
1/500 0,5	k	k	1/1000 0,1	k	k
1,0	k	k	0,5	k	k
1/50 0,2	k	k	1/100 0,1	k	k
0,5	k-fk	k	0,5	k-fk	k
			1/10 0,1	fk	k
			0,5	0	k

Erste Ablesung nach 25—30 Minuten, zweite Ablesung am nächsten Morgen (nach ca. 18 Stunden).

Resultat: Der Versuch zeigt, daß Neurintuberkulin in bestimmter Verdünnung als Antigen im Komplementbindungsversuch brauchbar ist. Die geeignete Dosis ist 0,5 oder 1,0 ccm einer 500-fachen Verdünnung. 1/500 1,0 ergibt noch

komplette Ablenkung mit 1/100 0,5 } Tuberkuloseserum
starke Ablenkung mit 1/100 0,25 } Höchst.

Die Stärke der Ablenkung entspricht ganz der, welche Alttuberkulin in der Dosis 1/100 0,1 erzeugt. Es entsprechen sich also im Komplementbindungsversuch Neurintuberkulin 1/500 1,0 und Alttuberkulin 1/100 0,1, oder auf gleiche Volumina berechnet, Neurintuberkulin 1/500 1,0 und Alttuberkulin 1/1000 1,0; mit anderen Worten: Neurintuberkulin bindet halb so stark wie Alttuberkulin. Auch der zeitliche Verlauf der Reaktion ist bei Neurintuberkulin 1/500 1,0 und Alttuberkulin 1/100 0,1 ganz analog.

Der Versuch ist mehrmals wiederholt worden, immer mit dem auch quantitativ gleichen Resultat. Es ist somit die Brauchbarkeit des Neurintuberkulin als Antigen nachgewiesen. Die Ursache der früheren Mißerfolge ist die Anwendung zu starker Konzentrationen, bei denen einerseits durch die lösende Wirkung des Neurins die spezifisch hemmende der Tuberkelbacillenleibessubstanz verdeckt wird, und andererseits analog anderen Erfahrungen bei der Bordet-Gengouschen Reaktion eine zu hohe Antigenkonzentration an sich die Reaktion verhindert. Ob die Komplementbindung durch die im Höchster Tuberkuloseserum vorhandenen spezifischen Tuberkuloseantikörper erfolgte, ist ja noch eine andere Frage, wenn auch kaum andere Körper in Betracht kommen. Das Wesentliche, worauf es uns ankommt, ist, zu zeigen, daß

die Bindung des Komplements nach der anderen Seite hin durch das Neurintuberkulin erfolgt. Diese Beobachtung halten wir deshalb für so wichtig, weil damit bewiesen ist, daß im Neurintuberkulin die Leibessubstanz der Tuberkelbacillen in spezifisch wirkender Form erhalten und keineswegs durch Denaturierung zerstört ist, wie einige Autoren, vor allen Aronson, auf Grund theoretischer Erwägungen annehmen.

Da wir einen weitgehenden Parallelismus zwischen Alttuberkulin und Neurintuberkulin bemerkt hatten, drängte sich uns die Frage auf, ob der mit beiden nachgewiesene Antikörper derselbe sei. Wir haben diese Frage zu lösen versucht, indem wir den betreffenden Antikörper auf seine Thermoresistenz hin untersuchten. Die Ausführung war die im folgenden Versuch angegebene.

Tabelle III.

Versuch 29. Repetition des Versuches 26 (Tabelle II) für verschiedene Temperaturgrade. Es soll untersucht werden, ob der Antikörper gegen Neurintuberkulin eine andere Thermoresistenz hat als der gegen Alttuberkulin. Zu diesem Zweck wird der nachfolgende Versuch in 4 Reihen ausgeführt:

I. Reihe: Gewöhnliche Anordnung nach Bordet-Gengou: Serum-Antigen-Komplementgemisch $1^1/_2$ Stunden in den Brutschrank, dann Ambozeptor-Blutgemisch dazu: Brutschrank.

II. Reihe: Serum-Antigen-Komplementgemisch für 1 Minute in eine Kältemischung (ebenso die Antigenkontrollen dieses Versuches), dann Eisschrank $1^1/_2$ Stunden, dann Ambozeptor-Blutgemisch dazu: Brutschrank („Kälteversuch".)

III. Reihe: Serumverdünnung $^1/_{100}$ $^1/_2$ Stunde bei 60° inaktiviert, dann wie Reihe I.

IV. Reihe: Serumverdünnung $^1/_{100}$ $^1/_2$ Stunde bei 65° inaktiviert, dann wie Reihe I.

Tuberkl.-Serum Höchst		I. Bordet-Gengou						II. Kälteversuch					
		Tuberkulin		Neurin-tuberk.		Serum ohne Antigen		Tuberkul.		Neurin-tuberkul.		Serum ohne Antigen	
		$^1/_{1000}$	1,0	$^1/_{500}$	1,0			$^1/_{1000}$	1,0	$^1/_{500}$	1,0		
$^1/_{100}$	1,0	0	0	0	0	w	w	0	0	0	0	w	w
	0,75	0	0	0	0	w	w	0	0	0	0	w	m
	0,5	0	0	0	0	w	w	0	0	0	0	m	m
	0,25	sp	sp-0	sp	sp	w-m	m	0	0-sp	0	0-sp	m	f k-m
$^1/_{1000}$	1,0	w	w	w	w	m	f k-k	w	w	w	w	k	k
	0,75	m	m-w	m	m-w	f k	f k-k	m	m	m	m	k	k
	0,5	f k-m	f k	f k	f k	k	k	f k	f k	f k	f k	k	k
	0,25	f k	f k	k	k	k	k	f k-k	k	f k-k	k	k	k

Tukerkl.-Serum Höchst		III. 60°				Serum ohne Antigen		IV. 65°				Serum ohne Antigen	
		Tuberkulin		Neurin-tuberk.				Tuberkulin		Neurin-tuberkul.			
		1/1000	1,0	1/500	1,0			1/1000	1,0	1/500	1,0		
1/100	1,0	w	w	m	m	f k	m-f k	m-f k	m	f k	f k-m	f k-k	f k-k
	0,75	m	m-w	m	m	f k	m-f k	m-f k	m	f k	f k	f k-k	f k-k
	0,5	m	m	m	m	f k	f k	m-f k	m-f k	f k	f k	f k-k	f k-k
	0,25	f k-m	m-f k	f k	f k	f k	f k-k	m-f k	f k-k	f k	k	f k-k	k
1/1000	1,0	f k	f k	f k	f k	k	k	f k-k	k	k	k	k	k
	0,75	k-f k	f k	f k	f k	k	k	f k-k	k	k	k	k	k
	0,5	k-f k	k	k-f k	k	k	k	f k-k	k	k	k	k	k
	0,25	k-f k	k	k-f k	f k	k	k	f k-k	k	k	k	k	k

Antigenkontrollen.

		Neurintuberkulin 1/500		Tuberkulin 1/1000	
Bordet-Gengou	1,0	f k-k	k	f k-k	k
	2,0	f k-k	k	f k-k	k
Kälteversuch	1,0	f k	k	f k	k
	2,0	f k	k	f k	k

Hämolytisches System: Lammblutaufschwemmung ca. 5-proz. 0,5 ccm, frisches Meerschweinchenserum als Komplement 1/10 0,5 ccm, Ambozeptor $1^1/_2$-fach lösend.

Resultat.

1) Bestätigung des Versuches 26 (Tabelle II).

2) Starke Verminderung des spezifischen Antikörpers im Höchster Tuberkuloseserum nach Erwärmen auf 60°.

3) Völlige Abtötung (?) nach Erwärmen auf 65°.

4) Zwischen dem Versuch bei 37° und dem Kälteversuch ist keine wesentliche Differenz, sowohl bei Neurintuberkulin als Alttuberkulin als Antigen.

5) Der durch Neurintuberkulin nachgewiesene Antikörper hat genau dieselbe Thermoresistenz wie der durch Alttuberkulin nachgewiesene.

Auffallend ist, daß die Serumkontrollen des erwärmten Höchster Serums weniger hemmen als die unerwärmten. Die minimale Hemmung bei letzterem beweist nichts gegen die spezifische Hemmung mit dem Neurintuberkulin und dem Alttuberkulin.

Es ist also höchst wahrscheinlich, daß der durch Neurintuberkulin und der durch Alttuberkulin nachgewiesene Antikörper der gleiche ist. Für Alttuberkulin nun steht es fest, daß die mit seiner Hilfe nachgewiesenen Immunsubstanzen Antikörper gegen Substanzen der Tuberkelbacillen darstellen. Wir dürfen also wohl annehmen, daß auch der mit Neurintuberkulin nachgewiesene Reaktionskörper ein Tuberkuloseantikörper ist. Warum uns sein Nachweis bisher nur beim Höchster Tuberkuloseimmunserum gelang und nicht bei den übrigen erwähnten Seris, liegt wohl an der außerordentlichen Hochwertigkeit des Höchster Serums.

Es wurde von Dr. Jacobsthal der Versuch gemacht, durch fettlösende Mittel das Antigen aus dem Neurintuberkulin zu isolieren. Dieser Versuch mißlang bei Anwendung von Alkohol, Chloroform, Toluol, Aceton und Aether; nur bei Amylalkohol, der aber das Neurintuberkulin im ganzen löst und bei dem nachher eine strenge Trennung der Schichten, wie z. B. beim Aether, nicht möglich ist, fand sich das Antigen in den Amylalkohol übergegangen.

Die dritte Frage, die wir nun stellten, war die nach der Präzipitierbarkeit des Neurintuberkulins. Unverändert ist das Neurintuberkulin nicht auf Präzipitierbarkeit zu prüfen, da es ja keine klare Lösung ist. Wir stellten uns eine klare Lösung her vermittels Filtration durch Berkefeldkerzen und mehrmaliges scharfes Zentrifugieren. Am schnellsten kamen wir dabei zum Ziel, wenn wir die genannten Prozeduren mit dem mit physiologischer NaCl-Lösung 10-fach verdünnten Präparat vornahmen. Da sich uns das Höchster Serum bei der Bordet-Gengouschen Reaktion so vorzüglich bewährt hatte, haben wir auch unsere Präzipitationsversuche vornehmlich mit ihm angestellt. Als Vergleichsobjekt diente wieder das Alttuberkulin. Die Resultate gehen aus folgenden Versuchen hervor:

Tabelle IV.

Versuch 15. Präzipitationsversuch mit Tuberkuloseserum Höchst und Alttuberkulin als Antigen.

Das Serum wird (0,5 ccm von der Verdünnung 1 Serum : 4 NaCl) mit den abgestuften Verdünnungen von Alttuberkulin überschichtet.

Alttuberkulin			Nach 5 Minuten	Nach 5 Tagen
0,1	= 1/10	1,0	Trübung, aufsteigend etwa von der Grenze der überschicht. Flüssigk., in den ersten 5′ sich entwickelnd und dann immer stärker werdend	starkes Präzipitat
0,075	=	0,75		
0,05	=	0,5		
0,025	=	0,25		
0,01	= 1/100	1,0	Ring an der Berührungsstelle in Gestalt einer feinen weißen Trübung	ziemlich starkes Präzipitat
0,0075	=	0,75		
0,005	=	0,5		mäßiges Präzipitat
0,0025	=	0,25		Spur Präzipitat
0,001	= 1/1000	1,0		Spürchen Präzipitat
0,00075	=	0,75		
0,0005	=	0,5		0
0,00025	=	0,25		
0,0001	= 1/10000	1,0	ganz feiner Ring	Spürchen Präzipitat

Nach Eintritt der Präzipitation kamen die Röhrchen in den Brutschrank, wo sie 2 Stunden blieben (nach 1-stündigem Verweilen im Brutschrank war Ringbildung und Trübung etwas, aber nicht viel deutlicher geworden). Dann wurden sie geschüttelt und kamen in den Eisschrank.

Tabelle V.

Versuch 16. Präzipitationsversuch mit Tuberkuloseserum Höchst und Muchs Neurintuberkulin. Dem vorhergehenden analoger Versuch mit Neurintuberkulin als Antigen statt Alttuberkulin.

Neurintuberkulin			Nach 10 Minuten	Nach 4 Tagen
0,1	= 1/10	1,0	Eine scharfe Präzipitation tritt in keinem Röhrchen auf. Eine scharfe Grenze zwischen den überschichteten Flüssigk. ist von der stärksten bis zur schwächsten Konzentration des Neurintuberkulins zu erkennen; dagegen ist bei keinem der Grenzring mit Sicherheit als Ausfällung zu bezeichnen. Etwas stärkere Ringe haben die vier ersten Röhrchen, doch fehlt ein Ring auch bei der Kontrolle mit NaCl nicht	klar
0,075	=	0,75		wenig minimalste Flocken
0,05	=	0,5		ziemlich reichlich feine feste Flocken, größtenteils in der oberen Schicht
0,025	=	0,25		
0,01	= 1/100	1,0		festflockiger Bodensatz, überstehende Flüssigkeit klar
0,0075	=	0,75		
0,005	=	0,5		
0,0025	=	0,25		
0,001	= 1/1000	1,0		sehr wenig flockiger Bodensatz
0,00075	=	0,75		Spur flockiger Bodensatz
0,0005	=	0,5		
0,00025	=	0,25		etwas stärkerer flockiger Bodensatz
0,0001	= 1/10000	1,0		Spur flockiger Bodensatz
0,000075	=	0,75		
0,00005	=	0,5		
0,000025	=	0,25		
0,00001	= 1/100000	1,0		Spürchen
0,0000075	=	0,75		
0,000005	=	0,5		0
0,0000025	=	0,25		0
0,000001	= 1/1000000	1,0		Spur
0		—		0

Die Röhrchen kommen $2^1/_2$ Stunden in den Brutschrank. Ein Fortschritt der Reaktion ist nicht bemerkbar; dann kommen sie in den Eisschrank, ungeschüttelt. Am nächsten Morgen ist verstärkte Ringbildung

nicht bemerkbar. Die Röhrchen werden nun geschüttelt und kommen wieder in den Eisschrank. Am nächsten Tag kein Niederschlag bemerkbar; bleiben nun noch 2 Tage bei Zimmertemperatur stehen.

Kontrolle zu Versuch 16.

Neurintuberkulin allein (+ NaCl).

Neurintuberkulin	Nach 10 Minuten	Nach 4 Tagen
0,1 = 1/10 1,0	0	gelblich, Spürchen diffus getrübt
0,075 = 0,75	0	flockiger Niederschlag
0,05 = 0,5	0	nichtflockiger Niederschlag
0,025 = 0,25	0	feinstflockiger Niederschlag
0,01 = 1/100 1,0	0	minimaler nichtflockiger Niederschlag
0,0075 = 0,75	0	
0,005 = 0,5	0	
0,0025 = 0,25	0	Spürchen Niederschlag
0,001 = 1/1000 1,0	0	0
0,00075 = 0,75	0	0
0,0005 = 0,5	0	0
0,00025 = 0,25	0	0

Unsere Versuche zeigen beim Alttuberkulin eine starke, sehr scharfe und schnell eintretende Reaktion. Beim Neurintuberkulin ist sie in jeder Richtung viel weniger ausgedehnt und verliert noch dadurch an Ausdehnung, daß in den Kontrollen, die nur Neurintuberkulin mit physiologischer NaCl-Lösung enthalten, ebenfalls eine, wenn auch schwächere Niederschlagsbildung eingetreten ist. Trotzdem ist eine minimale Reaktion nicht zu verkennen. Die so verschiedenen Befunde bei der Präzipitation mit Alttuberkulin und mit Neurintuberkulin sind um so bemerkenswerter, als wir bei der Komplementbindungsreaktion einen weitgehenden Parallelismus zwischen beiden Antigenen gefunden haben. Dieser Befund spricht wieder für die Anschauung, daß im Gegensatz zu der Wassermannschen Reaktion bei der Bordet-Gengouschen Reaktion die Ausfällung keine Rolle spielt. Im Neurintuberkulin sind offenbar die Substanzen zerstört, die im Alttuberkulin durch das Antituberkulin ausgefällt werden. Bei der Komplementbindungsreaktion mit Neurintuberkulin müssen wir uns daran erinnern, daß es auch mit alkoholischen Extrakten von Tuberkelbacillen glückt, eine positive Komplementfixation zu erzielen. Offenbar sind diese spezifischen Lipoide im Neurintuberkulin nicht zerstört, und auf ihrer Anwesenheit beruhen die von mir erhaltenen Resultate.

Präzipitationsversuche mit dem Serum einer mit Neurintuberkulin vorbehandelten Ziege ergaben ein negatives Resultat. Die Ursache des Mißerfolges ist hier möglicherweise in der noch nicht genügend weit vorgeschrittenen Immunisierung zu suchen.

Unsere vierte Frage betrifft das Problem der Immunisierung durch Neurintuberkulin.

Wir haben zu immunisieren versucht auf aktivem Wege Meerschweinchen, Kaninchen und eine Ziege, auf passivem eine Reihe von Meerschweinchen durch Injektion des Serums der mit Neurintuberkulin aktiv vorbehandelten Ziege. Die Prüfung auf Immunkörper (im Blut) erfolgte bei allen genannten Tieren durch den Bordet-Gengouschen Versuch, bei den passiv immunisierten Meerschweinchen auch durch die nachfolgende Infektion mit Tuberkelbacillenreinkultur.

Durch die Komplementbindungsmethode gelang es uns in keinem einzigen Falle, im Blute der aktiv immunisierten Tiere spezifische Antikörper weder gegen Neurintuberkulin, noch Kochsches Alttuberkulin, noch Kochs Bacillenemulsion nachzuweisen. Eine bei den vorbehandelten Kaninchen beobachtete Komplementablenkung mit Alttuberkulin und Bacillenemulsion war nicht spezifisch, da bei ganz normalen Kontrolltieren fast regelmäßig eine mindestens ebenso starke Hemmung der Hämolyse beobachtet wurde. Dies zeigt, wie vorsichtig man bei der Beurteilung der Komplementbindung mit Kaninchenserum sein muß. Wie das Vorkommen von mit Tuberkelbacillenpräparaten Komplementbindung gebenden Reaktionskörpern (Antituberkulin) im Blute von Kaninchen zu deuten ist, ist nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Man könnte sich versucht fühlen, darin einen sichtbaren Ausdruck der ziemlich weitgehenden natürlichen Immunität der Kaninchen gegen Tuberkulose zu erblicken.

Eine Prüfung auf Immunkörper durch die nachfolgende Infektion mit Tuberkulose wurde an den Meerschweinchen vorgenommen, die durch Injektion von 5 ccm Serum der schon mehrfach erwähnten Neurintuberkulin-Ziege passiv immunisiert worden waren. Vor der Infektion mit Tuberkelbacillen waren sie

allerdings auf Ueberempfindlichkeit gegen Neurintuberkulin und Alttuberkulin geprüft worden, was aber für unseren Immunisierungsversuch ohne Belang ist, da die gleiche Manipulation mit sämtlichen Kontrolltieren vorgenommen wurde. Die Infektion erfolgte 16 Tage später. Verwandt wurde eine durch Schütteln im Schüttelapparat möglichst gleichmäßig verteilte feine Emulsion einer Glyzerinkartoffelkultur, von der 0,5 ccm ca. $^1/_{20}$ Oese Kultur enthielten. Von dieser feinen Emulsion erhielten 6 mit Neurintuberkulin-Ziegenserum vorbehandelte Meerschweinchen, sowie 6 Kontrolltiere je 0,5 ccm subkutan in die rechte Unterbauchgegend. Der Erfolg bei den einzelnen Tieren geht aus der Tabelle VI (p. 29/30) hervor.

Was ist nun das Resultat unseres Immunisierungsversuches? Meerschweinchen No. 13, 20 und 23 fallen aus der Berechnung aus, letzteres weil sein Tod aus unbekannter Ursache erfolgte, ehe die tuberkulöse Infektion ihre Wirkung entfalten konnte. Alle übrigen sind, zum Teil sehr stark, tuberkulös geworden, mit Ausnahme des Tieres No. 17, das noch am 1. Februar (7 Monate nach der Infektion) völlig munter ist. Schließen wir auch dieses Tier aus der Statistik aus, so ergibt sich für die übrig bleibenden 8 Tiere, daß sie sämtlich der tuberkulösen Infektion erlegen sind, die, was ihre Ausdehnung betrifft, in den beiden Reihen keinen erheblichen Unterschied aufweist. Vergleicht man jedoch die Zeit, in der die Tiere der Infektion erlagen, so ergibt sich für die mit Neurintuberkulin-Ziegenserum vorbehandelten eine durchschnittliche Lebensdauer post infectionem von $66^3/_4$ Tagen, für die nicht vorbehandelten eine solche von $45^1/_2$ Tagen.

Der Befund bei Meerschweinchen 17 ist schwer zu deuten. Sicherlich gibt es ja auch vereinzelte natürlich gegen Tuberkulose immune Meerschweinchen.

Das ist kein glänzender Immunisierungserfolg, aber es ist ein doch deutlich für die schützende Wirkung des Neurintuberkulin-Ziegenserums sprechendes Resultat. Es ist zugleich ein Beweis dafür, daß in dem Neurintuberkulin-Ziegenserum Immunkörper gegen Tuberkulose vorhanden waren, obwohl sie sich durch die Komplementbindungsmethode nicht nachweisen ließen. Ob dieser Mißerfolg seine Ursache in technischen Gründen hat, oder ob es sich tatsächlich um Komplement-

Tabelle VI. Meerschweinchen 13—24, 35 und 36.

No.	Vorbehandlung a	Vorbehandlung b	Infektion	Datum der Infektion	Datum des Todes	Sektionsbefund	Bemerkungen
13	19. VII. 1910 5 ccm Neurin-Tb. Ziegenserum ip.	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{10}$ 0,4 iv.	—	—	20. VII. 1910 wenige Minuten nach der Injektion des Neurin-Tb.	Lungenblähung, keine Hyperämie, keine Hämorrhagie	Während der Injekt. d. Neurin-Tb. in die Vena jugularis heftige krampfartige Zuckung. durch den ganzen Körper, nach wenig. Minuten Atemstillstand. Herz schlägt eine Zeitlang weiter
14	dgl.	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{50}$ 0,5 iv.	Tuberkelbac.-Emuls. 0,5 ccm = $^1/_{20}$ Oese subk.	4. VIII. 1910	3. X. 1910	Ca. 30 ccm klares, gelbbräunl. Peritonealexsudat. Hochgradige Tuberkulose der Leber. Milz u. Lunge (mit kavernenähnlichen Höhlen). Drüsentuberkulose mittleren Grades. Rechte Leistendrüse sehr stark vergr. (bohnengroß), verkäst u. vereitert. R. Inguinalgegend (Impfstelle) zirka zehnpfennigstückgroße Nekrose der Bauchhaut. Gewicht 350 g.	
15	dgl.	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{50}$ 0,25 iv.	dgl.	4. VIII. 1910	9. X. 1910	Geringgrad. Tuberkulose der Lungen, mittelgrad. Tuberkulose der Drüsen, hochgrad. Tuberkulose d. Milz u. Leber, Bauchdeckennekrose (Impfstelle) nicht verkäst	—
16	dgl.	21. VII. Tuberkulin 1,0 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	6. X. 1910	Außerordentlich starke Tuberkulose der Leber, Milz u. Drüsen (bes. Kiefer- u. Leistendr.), starke Tuberkulose der Lunge, Bauchdeckenverkäsung (r. Inguinalgegend). Gewicht 225 g	—
17	dgl.	21. VII. Tuberkulin 0,75 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	lebt	—	
18	dgl.	21. VII. Tuberkulin 0,5 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	21. X. 1910	Starke Tuberkulose der Lunge, geringe Tuberkulose der Drüsen, Bauchdeckennekrose an d. Impfstelle. Gewicht 230 g	

No.	Vorbehandlung a	Vorbehandlung b	Infektion	Datum der Infektion	Datum des Todes	Sektionsbefund	Bemerkungen
19	—	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{10}$ 0,4 iv.	Tuberkelbac.-Emuls. 0,5 ccm = $^1/_{20}$ Oese subk.	4. VIII. 1910	15. IX.	Tuberkulose der Leber, Milz. Reichliches (ca. 30 bis 50 ccm) klares Exsudat d. Peritonealhöhle. Starke Drüsentuberkulose, bes. der Kieferdrüsen	—
20	—	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{10}$ 0,1 iv. 30. VII. Neurin-Tb. (22,5-proz.) 0,035 in 1,5 NaCl-Lösung subk.	dgl.	4. VIII. 1910	7. IX.?	?	Verbleiben unbekannt
21	—	20. VII. Neurin-Tb. $^1/_{50}$ 0,25	dgl.	4. VIII. 1910	7. IX.	Verkäsung der rechten Leistendrüsen. Tuberkulose mittl. Grades der Lungen, Leber, Milz, Sacraldrüsen. Kein Ascites, kein Pleuraexsudat	—
22	—	21. VII. Tuberkulin 1,0 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	28. IX.	Starke Tuberkulose der Lungen u. Leber. Sehr starke Tuberkulose der Milz und Drüsen (Milzinfarkte, Drüsenverkäsung). Bauchdeckennekrose in d. rechten Inguinalgegend	—
23	—	21. VII. Tuberkulin 0,75 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	13.VIII.	Keine Zeichen von Tuberkulose. Meteorismus	—
24	—	21. VII. Tuberkulin 0,5 subk.	dgl.	4. VIII. 1910	24. IX.	Hochgrad. Tuberkulose d. Leber u. Milz. Milzinfarkte. Sehr geringgrad. Tuberkulose d. Lunge. Drüsentuberkulose mit Verkäsung. Bauchdeckenverkäsung in der r. Inguinalgegend	—
35	—	—	dgl.	4. VIII. 1910	26. IX.	Nekrose mit teilweiser Verkäsung der Impfstelle. Starke Tuberkulose der Leber, Drüsen u. Milz, geringere der Lungen. Keine Exsudate	—
36	—	—	dgl.	4. VIII. 1910	lebt	—	—

bindung nicht gebende Immunkörper handelt, ist eine andere Frage. Zugleich mit den eben besprochenen wurden noch zwei gänzlich unvorbehandelte Meerschweinchen der tuberkulösen Infektion unterzogen; eines derselben starb am 26. IX. mit einem ähnlichen Sektionsbefund wie die eben beschriebenen, das andere hat der Infektion viele Monate (während der ganzen Dauer der Beobachtungszeit) widerstanden. Dies ändert jedoch nichts an der Beobachtung, daß das Neurintuberkulin-Ziegenserum eine gewisse gegen Tuberkuloseinfektion schützende Wirkung hat.

Die Leistungsfähigkeit des Neurintuberkulins hätte sich wahrscheinlich noch besser demonstrieren lassen durch Verringerung der infizierenden Dosis, durch Vermehrung des Antikörpergehaltes im Blute der Ziege und vor allem durch aktive Immunisierung mit Neurintuberkulin und nachfolgende Infektion mit nicht allzustarker Dosis. Letzteres ist, teils mit Rücksicht auf die Zeit und das dazu nötige Tiermaterial, teils weil es anfänglich nicht mit in den Arbeitsplan eingeschlossen worden war, leider unterblieben. Der Nachweis, daß mit Neurintuberkulin durch aktive Immunisierung hochgradige Tuberkuloseimmunität beim Meerschweinchen zu erzielen ist, ist jedoch von Much geliefert worden. Ein mehrfach mit Neurintuberkulin vorbehandeltes Meerschweinchen wurde mit 0,05 g Tuberkelbacillen intraperitoneal infiziert. Nach 5 Monaten war es frei von Tuberkulose. Bessere Resultate auf dem Wege der passiven Immunisierung durch Erhöhung des Antikörpergehaltes im Blute der Ziege zu erzielen, wurde uns deshalb unmöglich, weil unser wertvolles Tier plötzlich an einer meningealen Blutung traumatischer Natur starb.

Anhangsweise sei noch ein Versuch mitgeteilt, der nicht Tuberkelbacillen betrifft, der aber auch geeignet ist, die Brauchbarkeit des Neurins zu Immunisierungszwecken zu beleuchten. Es lag nahe, zu prüfen, wie das Neurin Antigene verschiedener Art in ihren antigenen Eigenschaften beeinflusse. Wir wählten als Beispiel Typhusbacillen: diese wurden der Wirkung von 25-proz. Neurin verschieden lange Zeit ausgesetzt. Die Versuchsanordnung war in großen Zügen folgende: 1-tägige Typhusbacillenkulturen werden in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und durch 25 Minuten langes

Erwärmen auf 56° abgetötet, zentrifugiert und das Zentrifugat (mit etwas Kochsalzlösung) in 3 Röhrchen mit gleichen Teilen Neurin (Mercks 25-proz. Lösung) versetzt. Die Röhrchen kommen in ein Wasserbad von 42° bis 45°; das erste bleibt 4 Minuten, das zweite 10 Minuten, das dritte 22 Minuten darin. Von diesen Typhusbacillen-Neuringemischen wird je eine $^1/_{20}$-Kultur entsprechende Menge in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und Kaninchen in die Ohrvene gespritzt (K. 22, 23, 24). Ein Kontrollkaninchen (K. 21) bekommt eine $^1/_{20}$-Kultur entsprechende Menge nicht mit Neurin behandelter, aber durch Erhitzen auf 56° während 25 Minuten abgetöteter Typhusbacillen in 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung in die Ohrvene. Diese Injektion wird bei allen 4 Tieren nach je 3 Tagen 2mal wiederholt, mit dem einzigen Unterschied, daß beim letzten Male jedes Tier statt $^1/_{20}$- $^1/_{10}$-Kultur erhält. Auch hier werden die schon bei den mit Neurintuberkulin behandelten Kaninchen besprochenen Giftwirkungen in derselben Weise, wenn auch nicht gleichmäßig beobachtet, was gegen Anaphylaxie und für Neurinvergiftung spricht.

Das nur mit Typhusbacillenemulsion injizierte Tier (K. 21) starb 12 Tage nach der letzten Injektion. (Sektion: Ascites, Echinococcus, große Blutung auf dem rechten Psoas.) Eine bei ihm am 8. VIII. (10 Tage nach der letzten Injektion) entnommene Blutprobe agglutinierte mit Typhusbacillen in Verdünnung 1 : 800 noch stark, in Verdünnung 1 : 1600 noch schwach. Das gleichzeitig entnommene Serum von K. 23 reagierte negativ. K. 23 starb am 29. IX., genau 2 Monate nach der letzten Injektion. Die Sektion ergab: sehr starkes serös-fibrinöses Exsudat der linken Pleurahöhle, starkes, vorwiegend seröses Exsudat der rechten Pleurahöhle, Kompressionsatelektasen der Lunge, links sehr stark, rechts geringer. Linke Pleura mit einer mehrere Zentimeter mächtigen Fibrinschicht besetzt; die Pleurahöhle ist prall damit ausgefüllt. In den schwammigen Fibrinmassen reichlich seröses Exsudat. Geringes klares Exsudat der Bauchhöhle. Am Netz einzelne Bläschen von Echinococcus pisiformis.

Da aus der Leiche nicht genügend flüssiges Blut zu gewinnen war, haben wir mit dem Pleuraexsudat einen Agglutinationsversuch angesetzt. Das Ergebnis war folgendes:

Exsudatverdünnung	Agglutination
20	+++
40	+++
80	++
160	+
320	geringe Beeinflussung
640	" "
1280	0
Kontrolle (NaCl)	0

Die Kontrolle ist äußerst fein verteilt, lauter einzelne Bacillen in Molekularbewegung (benutzt ist eine Bacillenemulsion, hergestellt durch Schütteln im Schüttelapparat, dann Formalinzusatz nach Proescher), völlig gleichmäßige Verteilung. Verdünnung 20 und 40 zeigen starke Agglutination, 80 deutliche Häufchenbildung, 160 einzelne kleine Häufchen, noch auffallenden Unterschied gegen die Kontrolle; 320 und 640 zeigen eine geringe Beeinflussung, keine deutlichen Häufchen.

Es ist durch diesen Versuch bewiesen, daß durch eine 10 Minuten lange Einwirkung von konzentriertem Neurin auf Typhusbacillen die agglutinogene Gruppe nicht ganz zerstört worden ist, ein weiterer Beweis dafür, daß die Annahme Aronsons, durch Neurin müsse ein natives Eiweiß völlig denaturiert und deshalb zur Immunisierung untauglich werden, irrig ist.

Zusammenfassung.

I. 1) Die 25-proz. Mercksche Neurinlösung löst große Mengen Tuberkelbacillen fast vollständig auf. Die Auflösung geht um so rascher und vollständiger vor sich, je höher die Temperatur ist (Temperaturoptimum 56°).

2) Die lösende Kraft des Neurins ist nicht nur Basenwirkung. Neurin löst gleiche Mengen Tuberkelbacillen in kürzerer Zeit viel intensiver auf, als es gleich stark alkalische Natronlauge und Ammoniumhydroxyd tun. Natronlauge löst stärker als Ammoniumhydroxyd.

Bei der Auflösung durch Neurin ist zuerst eine Quellung der Bacillen bemerkbar, dann wird das Protoplasma mit Ausnahme der Granula gelöst. Zuletzt erfolgt Lösung der Granula, ob aller, ist noch nicht sicher erwiesen.

II. Das Muchsche Neurintuberkulin wird geprüft auf Giftigkeit und antigene Eigenschaften.

a) Giftigkeit.

Für Meerschweinchen von ca. 300 g ist die Dosis letalis 0,1 ccm. Die Tiere sterben unter den Zeichen einer typischen Neurinvergiftung. Eine chemische Neutralisierung des Neurins ist nicht identisch mit einer toxikologischen Neutralisierung. Eine solche wäre mit toxikologischen Antagonisten des Neurins anzustreben. Von solchen käme in erster Linie das Atropin in Betracht. Die Giftigkeit des Neurintuberkulins ist für tuberkulöse Tiere nicht größer als für gesunde, d. h. tuberkulöse Tiere sind nicht überempfindlich gegen Neurintuberkulin. Das Neurintuberkulin enthält demnach nicht die bei der „Tuberkulinreaktion" giftig wirkenden Stoffe aus Tuberkelbacillen.

b) Antigene Eigenschaften.

1) Anaphylaxie durch Neurintuberkulin konnte weder gegen Neurintuberkulin noch gegen Tuberkulin mit Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden, ebensowenig Anaphylaxie gegen Neurintuberkulin durch tuberkulöse Infektion.

2) Als Antigen in der Bordet-Gengouschen Reaktion ist das Neurintuberkulin brauchbar. Die geeignete Verdünnung ist $^1/_{500}$ des Originalpräparates. Die bisher publizierten negativen Resultate sind durch die Anwendung des Neurintuberkulins in stärkeren Konzentrationen, bei denen Interferenzerscheinungen mit der lösenden Wirkung des Neurins auftreten, bedingt. Die stärkste Komplementablenkung wurde mit dem Ruppel-Rickmannschen Tuberkuloseserum (Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, p. 344) erzielt. Die Komplementbindung durch Neurintuberkulin geht vollständig parallel der durch Alttuberkulin. Quantitativ bindet Alttuberkulin ungefähr doppelt so stark wie Neurintuberkulin. Der durch Neurintuberkulin nachgewiesene Antikörper verhält sich gegen thermische Einflüsse genau so, wie der durch Alttuberkulin nachgewiesene. Es scheint also durch beide derselbe Antikörper gebunden zu werden.

3) Präzipitationsversuche mit Neurintuberkulin als Antigen haben zu keinem sicheren Ergebnis geführt. Das mit Alttuberkulin eine starke Fällung gebende Tuberkuloseserum Höchst gab mit Neurintuberkulin keine Präzipitation.

4) Im Serum von mit Neurintuberkulin vorbehandelten Tieren (Ziege, Kaninchen, Meerschweinchen) konnte im Komplementbindungsversuche kein Immunkörper nachgewiesen werden. Doch hatte das Serum der mit Neurintuberkulin behandelten Ziege eine undeutliche immunisatorische Wirkung auf Meerschweinchen, die sich in vermehrter Resistenz gegen eine nachfolgende tuberkulöse Infektion zeigte.

5) Durch 10 Minuten lange Einwirkung von 25-proz. Merckschen Neurin auf eine sehr dichte Typhusbacillenemulsion (Neurin und Emulsion zu gleichen Teilen) bei 42° wird die spezifische agglutinogene Substanz der Typhusbacillen nicht zerstört.

Die Anregung und Anleitung zu der vorliegenden Arbeit verdanke ich Herrn Dr. Jacobsthal. Auch bei der Ausführung derselben habe ich mich allezeit seiner freundlichen Unterstützung durch Rat und Tat erfreut, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank ausspreche.

Auch der Leitung des allgemeinen Krankenhauses St. Georg spreche ich hiermit meinen ergebenen Dank aus für das weitgehende bereitwillige Entgegenkommen bei der Lieferung der Tiere und des übrigen Arbeitsmaterials.

Literatur.

1) Aronson, Hans, Zur Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin Wochenschr., 1910, No. 35.
2) Bail, Oskar, Uebertragung der Tuberkulinempfindlichkeit. Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Ther., Bd. 4, 1910, Heft 4, p. 470.
3) Bauer, J., Ueber den Nachweis der Antigene bei der Komplementablenkung der Tuberkulose. Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 2, p. 71.
4) — Die passive Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 24, p. 1208.
5) Beyer, W., Ueber Beziehungen des Lecithins zum Tuberkelbacillus und dessen Produkten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 56, p. 160.
6) Deycke, G., und Much, H., Ueber endobacilläre Eiweißkörper. Med. Klinik, 1908, No. 40.
7) — — Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 39.
8) — — Entgegnung auf Löwensteins Kritik unserer Arbeit: Ueber die Bakteriolyse von Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, p. 342.
9) — — Ueber einige strittige Punkte in der Biologie der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 42.
10) Deycke, G., Theorie und Praxis der Leprabehandlung mit Nastin. Monatsh. f. prakt. Dermatol., Bd. 49, 1909, No. 11, p. 475; ref. Zeitschrift f. Immunitätsf., 1909, p. 1014.
11) Ditthorn, Zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschrift, 1910, No. 34, p. 1581.
12) Jacobsthal, E., Die Wassermannsche Reaktion, eine Präzipitationsreaktion. Biol. Abteilung d. ärztl. Vereins Hamburg; ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., 1909, p. 827.
13) — Versuche zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 8, p. 107.
14) Jessen, F., und Rabinowitsch, Lydia, Zur Frage der Löslichkeit von Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 54, p. 454.
15) Joseph, Karl, Zur Theorie der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Zeitschrift f. Immunitätsf., Bd. 4, p. 575.
16) Koch, Robert, Ueber neue Tuberkulinpräparate. Deutsche med. Wochenschr., 1897, No. 14.
17) Lesné, E., et Dreyfus, L., Le diagnostic de la tuberculose est-il possible par l'anaphylaxie? Compt. rend. Soc. Biol., T. 66, 1909, No. 10; ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., 1909, p. 285.
18) Lindemann, Beiträge zur Kenntnis der Auflösung von Tuberkelbacillen in Neurin. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, 1910, p. 191.
19) Löwenstein, E., Zur angeblichen Auflösung der Tuberkelbacillen durch Cholin und Neurin. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 53, p. 540.

20) Much, H., Durch Neurin aufgelöste Tuberkelbacillen. Aerztl. Verein zu Hamburg, Sitzung vom 22. II. 1910; ref. Berl. klin. Wochenschr., 1910, No. 13.
21) — Nastin, ein reaktiver Fettkörper, im Lichte der Immunitätswissenschaft. Münch. med. Wochenschr., 1909, No. 36, p. 1825.
22) — und Hoessli, H., Tuberkulosestudien (Komplementbindung und anderes). Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 17, Heft 2.
23) Novotný, J., Ist die Temperatursteigerung als Kriterium bei der passiven Uebertragung der Tuberkuloseüberempfindlichkeit anzusehen? Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 3, 1909, p. 679.
24) Onaka, M., Ueber die passive Uebertragung der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 5, p. 264.
25) — Weitere Studien über die Uebertragbarkeit der Tuberkulinüberempfindlichkeit. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 7, Heft 4, p. 507.
26) Pfeiffer, H., und Mita, S., Zur Kenntnis der Eiweißanaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, p. 727.
27) Römer, Paul H., Ueber experimentelle kavernöse Lungentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 18.
28) — Experimentell-kritische Untersuchung zur Frage der Tuberkuloseimmunität. Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere etc., Bd. 6, 1909, Heft 6, p. 393; ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., Bd. 1, p. 819.
29) — Weitere Versuche über Immunität gegen Tuberkulose durch Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose, Bd. 13, 1909, Heft 1.
30) — und Joseph, K., Prognose und Inkubationsstadium bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose. Berl. klin. Wochenschr., 1909, No. 28, p. 1300.
31) Ruppel, W. G., und Rickmann, W., Ueber Tuberkuloseserum. Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 6, p. 344.
32) Yamanouchi, Action de la tuberculine sur les animaux préparés avec du sang de tuberculeux. Compt. rend. Soc. Biol., T. 66, 1909, No. 12; ref. Zeitschr. f. Immunitätsf., Ref., 1909, p. 281.
33) Zeuner, William, Zur Bakteriolyse der Tuberkelbacillen. Centralbl. f. Bakt., Abt. I, Bd. 54, p. 345.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Wilhelm Heinrich Schlaudraff, bin am 16. Januar 1885 in Leun im Kreise Wetzlar geboren als Sohn des Bergmanns Karl Schlaudraff und seiner Ehefrau Katharine geb. Schmitz, evangelischer Konfession. Ich habe von Ostern 1891 bis Ostern 1895 die Volksschule in Rodheim a. d. Bieber, von da bis Ostern 1901 die Realschule in Gießen, von September 1901 bis Ostern 1904 das Realgymnasium in Gießen besucht.

Von Ostern 1904 bis Herbst 1905 habe ich in Gießen Tierheilkunde, vom Wintersemester 1905/06 ab Medizin studiert und am 26. Juli 1906 an der Universität in Gießen die ärztliche Vorprüfung abgelegt. Im Wintersemester 1906/07 habe ich in Gießen der 1. Hälfte meiner Militärpflicht genügt. Im Sommersemester 1907 studierte ich in Tübingen, von Herbst 1907 bis Herbst 1909 in Marburg Medizin, wo ich am 21. Dezember 1909 die ärztliche Staatsprüfung beendigte.

Meine akademischen Lehrer waren: in Gießen die Herren Professoren und Dr. Dr. Bostroem, Drude, Eckhard, Frank, Hansen, Hartmann, Henneberg, Martin, Naumann, Seemann, Spengel und Strahl; in Tübingen die Herren Professoren und Dr. Dr. Baisch, v. Baumgarten, Blauel, v. Brunn, v. Bruns, Döderlein, O. Müller, Romberg, Sick; in Marburg die Herren Professoren und Dr. Dr. André, Bach, Beneke, Bonhoff, Brauer, Bruns, Friedrich, Gasser, Haecker, Herrmann, Hildebrandt, Jahrmärker, Krauss, Krusius, Ostmann, Sauerbruch, Schwenkenbecher, Stoeckel, Tuczek. Ihnen allen bin ich zu Dank verpflichtet, dem ich an dieser Stelle gern Ausdruck verleihe.

Während meines praktischen Jahres war ich 6 Monate am Pathologischen Institut, 2 Monate auf der Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg und 4 Monate an der medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses Sachsenhausen in Frankfurt a. M. tätig.

Seit dem 1. März 1911 bin ich Assistenzarzt am Krankenhaus des Bethanienvereins in Frankfurt a. M.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 4019

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.